



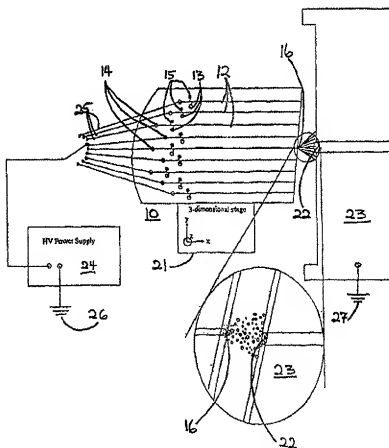
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : G01N 1/14, 30/04		A1	(11) International Publication Number: WO 97/04297				
		(43) International Publication Date:	6 February 1997 (06.02.97)				
(21) International Application Number: PCT/US96/11985		(81) Designated States: CA, JP, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).					
(22) International Filing Date: 19 July 1996 (19.07.96)		<p>Published With international search report.</p>					
<p>(30) Priority Data:</p> <table border="0"> <tr> <td>60/001,349</td> <td>21 July 1995 (21.07.95)</td> <td>US</td> </tr> <tr> <td>Not furnished</td> <td>3 July 1996 (03.07.96)</td> <td>US</td> </tr> </table>				60/001,349	21 July 1995 (21.07.95)	US	Not furnished
60/001,349	21 July 1995 (21.07.95)	US					
Not furnished	3 July 1996 (03.07.96)	US					
(71) Applicant: NORTHEASTERN UNIVERSITY [US/US]; 360 Huntington Avenue, Boston, MA 02115 (US).							
(72) Inventors: KARGER, Barry, L.; 52 Deborah Road, Newton, MA 02159 (US). FORET, Frantisek; Apartment #40, 525 Highland Avenue, Malden, MA 02148 (US). ZAVRACKY, Paul, M.; 25 Beech Street, Norwood, MA 02062 (US). MCGRUER, E., Nicol; 265 Dedham Street, Dover, MA 02030 (US). XUE, Qifeng; Apartment #3, 26 Pearl Street, Somerville, MA 02145 (US). DUNAYEVSKIY, Yuriy, M.; Apartment #18, 1040 Main Street, Malden, MA 02148 (US).							
(74) Agents: SCHURGIN, Stanley, M. et al.; Weingarten, Schurgin, Gagnebin & Hayes, 10 Post Office Square, Boston, MA 02109 (US).							

(54) Title: MICROSCALE FLUID HANDLING SYSTEM

(57) Abstract

A microscale fluid handling system (10) that permits the efficient transfer of nanoliter to picoliter quantities of a fluid sample from the spatially concentrated environment of a microfabricated chip to "off-chip" analytical or collection devices (23) for further off-chip sample manipulation and analysis is disclosed. The fluid handling system (10) is fabricated in the form of one or more channels (12), in any suitable format, provided in a microchip body or substrate of silica, polymer or other suitable non-conductive material, or of stainless steel, noble metal, silicon or other suitable conductive or semi-conductive material. The microchip fluid handling system (10) includes one or more exit ports (16) integral with the end of one or more of the channels (12) for consecutive or simultaneous off-chip analysis or collection of the sample. The exit port or ports (16) may be configured, for example, as an electrospray interface for transfer of a fluid sample to a mass spectrometer (23).



び/または収集デバイスにサブレイ移送させるために適用されることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

13. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、前記流体試料を外部の分析および/または収集デバイスにエレクトロスプレイ移送させるためのエレクトロスプレイ出口として構成されていることを特徴とする請求項12の微量流体処理システム。

14. 前記出口は、気圧式または超音波式噴霧を行うサブレイを行うように構成されていることを特徴とする請求項12の微量流体処理システム。

15. 前記エレクトロスプレイ出口は、前記1以上のチャネルに集積的に組み立てられていることを特徴とする請求項13の微量流体処理システム。

16. 前記エレクトロスプレイ出口は、前記基板から分離して独立してられ、そして前記1以上のチャネルの端部に設置されていることを特徴とする請求項13の微量流体処理システム。

17. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、大気圧化学イオン化による前記流体試料の移送に適用されることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

18. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、マトリクス支援レーザー脱イオン化による前記流体試料の移送に適用されることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

19. 前記基板の前記1以上のチャネルに隣接する領域は、微量流体試料の試料化学または微小準備または分析操作を導入するために、および流体試料を前記領域から前記1以上のチャネル内に移送するために適用されることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

20. 前記基板に設置され、流体を前記1以上のチャネル内に移送するために適用される中置器または入り口を更に開くことを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

21. 前記1以上の出口の回りの前記基板の表面の部分は、前記1以上の出口に出て行く前記流体試料によって表面が濡れることを防止する材料で被覆されていることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

ることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

22. 前記基板は、表面が濡れない材料であることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

23. 前記1以上の出口に隣接する前記1以上のチャネルの内面は、前記エレクトロスプレイ出口の中に形成されていることを特徴とする請求項13の微量流体処理システム。

24. 前記エレクトロスプレイ出口は、金属で被覆されていることを特徴とする請求項13の微量流体処理システム。

25. 前記1以上のチャネルの1つの内部表面は、前記基板とは異なる材料で被覆されていることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

26. 1以上の出口で終結する1以上のチャネルを集積化した基板を提示するステップと、

前記1以上のチャネルの1つに流体試料を供給するステップと、

前記チャネル内で前記流体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

前記チャネルの前記出口を通して前記基板から前記流体試料を出し、そして前記基板から離れた外部の分析および/または収集システムに移送するステップと

を備えることを特徴とする微量量の流体を処理するための方法。

27. 前記出口は、前記基板から前記外部の分析および/または収集システムに向けて出て行く前記流体試料をサブレイするように構成されていることを特徴とする請求項26の方法。

28. 前記分析および/または収集システムは質量分析器であり、そして前記出口は、前記微量流体処理システムと前記質量分析器との間のエレクトロスプレイ・インターフェースとして構成されていることを特徴とする請求項27の方法。

29. 前記出口は、圧持等気式または超音波式噴霧を行うサブレイを行うように構成されていることを特徴とする請求項27の方法。

30. 前記分析および/または収集システムは質量分析器であり、そして前記

出口は、大気圧・化学イオン化により前記流体試料を前記質量分析器に移送するように構成されていることを特徴とする請求項26の方法。

31. 前記出口は、前記基板から前記外部の分析および/または収集システム

に向けて出て行く前記流体試料を、マトリクス支援レーザー脱離イオン化によりスプレイングするように構成されていることを特徴とする請求項26の方法。

32. 前記外部の分析および/または収集システムは、レーザー誘起光による検出用であることを特徴とする請求項26の方法。

33. 前記流体試料を前記基板から出て行かせるスタップにおいて、前記収集流体処理システムは、前記外部分析および/または収集システムに対し静止していることを特徴とする請求項26の方法。

34. 前記流体試料を前記基板から出て行かせるスタップにおいて、前記収集流体処理システムは、前記外部分析および/または収集システムに対し移動することを特徴とする請求項26の方法。

35. 前記流体試料を前記基板から出て行かせるスタップに先行して、前記流体試料または前記流体試料の成分は、前記チャネル内で検出されることを特徴とする請求項26の方法。

36. 前記基板は、流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を前記試料の成分に分離するためのスタップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

37. 前記流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板内に集積化されていることを特徴とする請求項36の方法。

38. 前記流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板に取り外し可能に結合されていることを特徴とする請求項36の方法。

39. 前記1以上のチャネルの前記1つは、流体試料を前記試料の成分に分離

の方法。

41. 前記基板は、試料を脱離するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を脱離するスタップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

42. 前記基板は、試料を予備蒸餾するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を予備蒸餾するスタップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

43. 前記基板は、試料に電離力結合するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を電離力結合するスタップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

44. 前記基板は、試料をサイズ排除クロマトグラフィーするためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料をサイズ排除クロマトグラフィーするスタップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

するためのデバイスを備えていることを特徴とする請求項36の方法。

40. 前記基板は、試料の電離を生起させるためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を電離するスタップを更に備えることを特徴とする請求項26

【発明の詳細な説明】

名称 微量流体処理システム

発明の分野

この発明は、微量流体処理システムに関し、特に微小デバイス内に組み込まれたその様なシステムに関する。

発明の背景

微細加工技術における近年の発展は、生化学的分析用の微小な小型ツールを小さなデバイス内に集積化することを可能にしている。完全な化学処理システム、例えば反応チャンバ、分離用毛細管およびそれに関連した電極化装置は、ある種の装置と同様に、例えばガラスまたは融合シリカの微小チップ上に集合させることができる。その様な、“チップ上の研究”は、原則として、微小量の材料の効率的な利用または操作を可能とする。意図した処理が導入された後、処理された化合物は、異なる分析操作を遂行するために都合の良い空間的に集中した形態でチップ上で利用可能になる。試料成分の体積はナノリットルのオーダーであるため、連続する操作は好ましくは同じデバイス内で遂行されるべきである(例えば、Effenhauser et al., *Anal. Chem.*, 67:2284-2287, 1995を参照のこと)。この強制は、しかしながら、質量分析器のようなある種の強力な分析器具の効率的な利用をそれとは許容しない。

発明の要約

この発明は、ナノリットルまたは他の減少量の流体試料を、微細加工チップのような微小デバイスの空間的に集中した環境から、“オフチップ”の分析または取戻デバイスに向けて、試料体積を増加させることなく効果的に移送することを許容する微量流体処理システムを指向している。この発明の流体処理システムは、1以上の毛細管の後のチャネルとして本体または基板内に組み立てられる。前記基板は、シリカガラスまたはシリカガラスチップのような適切な非導電材料、ま

たはステンレススチールや貴金属のような適切な導電材料、またはシリコンのような半導体材料から製造される。この発明の微小デバイスは、適用された試料に対する運搬したまたは断端の分析または取戻をオフチップで行うために、前記

1以上のチャネルの端部に集合した1以上の出口を有する。この出口は、例えば、エレクトロスタティック質量分析法による分析(ESI/MS)のために、大気圧一化学イオン化質量分析法による分析(APCI/MS)のために、マトリクス支援レーザー解離イオン化質量分析法(MALDI/MS)のために、核磁気共鳴分析(NMR)のために、圧縮空気または超臨流式に支援されたスプレッド試料処理のために、電気化学、導電性、またはレーザー誘起蛍光のオフチップ検出システムに移送するために、あるいは例えば取戻毛細管内または取戻膜上の特殊な破片の取集のために、試料を移送するように構成される。試料の移送は、小滴、スプレッド(噴霧)または流れ、あるいは望まれる場合は、移送された試料を受ける器またはデバイスにとって都合の良い手法で行われる。移送される流体は、液体または気体の形態をとる。

微小デバイスの前記チャネルは、流体試料に対する運搬したまたは同時の処理を許容するためのどのような形態でも良い。この発明の1つの実施例では、前記チャネルは空間的に離れた形態に配列され、各チャネルはそれぞれの試料の導入と出口を有する独立した微小分析システムを代表する。他の実施例では、微小デバイスの前記チャネルは、連続パターンに配列され、全てのチャネルは、前記微小デバイスの1つの表面に集積的に形成された1つの出口に集中している。

出口は、この出口を介して分析用の試料を受け取る質量分析器や膜のような外部デバイスとのインターフェースとして適用される。

いかなる装置においても、各チャネルは電気接点を有し、それにより電気回路の経路がチャネルに沿って形成されるようになっている。例えば1つの電気接点はチャネルの入り口側に設けられ、そして他の1つの電気接点は出口側に設けられる。変形された配置では、チャネルの出口より外側の外部接点によって電気回路が完成される。例えば、1つのチャネルの出口が質量分析器用のエレクトロスタティックとして使用されている場合、質量分析器のサンプリング孔は、純向電極として機能する。電気回路をチップ上の各チャネルに順番に切り換えること

により、複数の分析用試料はチップから外部に移送される。分析が終了すると、このチップは破壊される。かくして、この発明はフランチングのような操作を特

減し、また質量分析器やその他の分析および/または取集用のデバイスの効果的な使用を提供する場合の動作原理の説明の網羅性問題となることができる。

試料は、この発明の微小デバイス上のチャネル内に覆った方法によって導入され得る。例えば、圧力、動電率的注入、または他の技術、および電流および/または圧力低下が、チャネルに沿って試料成分を移動させるために適用される。

チャネルは、例えば質量分析器への流体移送用だけに構成されるか、あるいはチャネルは、種々の試料操作、例えば毛細管式電気泳動 (CE) またはガリメレーゼ鋼反応 (PCR) のような微小装置または分析的操作作用の環境として、あるいは、いかなるタイプの試料化学の操作のために機能する。チャネルは、予備濃縮または試料の濃縮化を遂行したり、または脱速のようなその他の処理段階のため、膜やバッキング材料によって満たされる。更に、例えばチャネルの壁面に共有結合したり、あるいはチャネル内で自由である離子によって、試料成分のその他の修正が可能である。バッキング材料は、チャネルの壁面に結合したり、あるいは離子配座のような他の成分を含むことができる。この離子配座は、膜が適用されたときにバッキング材料をその場所に保持するためのものである。離子配座はまた、外側境界を適用することにより、流体をチャネルの内側に制限的に混合させるために使用される。バッキング材料をその場所に保持するために、微小機械フィードまたは他の静止構造も使用できる。その代わりに、静止構造が微小機械化された、製造された、またはバッキング材料の代用をする高い表面積板を維持するために、チャネルの表面に形成されたりしても良い。試料を保持する他の方法は、ハイブリッド微小機械化システムとして小型化された複数の試料ホルダをチャネルの入口部分に取り付けることである。

試料は、チャネル内の短い開始ゾーンへ導入されたり、チャネル全体を完全に満たすことができる。チャネルの外側壁だけを試料で満たすことは、電気泳動やクロマトグラフィーのような試料成分のオンチップ分離が実行される場合には都合がよい。チャネル全体を試料で満たすことは、質量分析法による構造分析のために試料注入/エンクロストロブプレイングイオン化のような試料の長い流れを、オフチップ分析が要求する場合に有利である。

多くの場合、流体流は、試料内のアナライト (analyte) を、特定のチャネル内に、またはチャネルの長さ方向に沿って、または出口を誘導してチャネルから送り出すように、輸送することを要求される。それ故、要求される流体移送を達成するために、この発明の微小デバイス内部にまたは関連してポンピングデバイスを使用する。例えば、試料流体の移動を促す熱膨張を起こすために加熱熱子が使用されるか、あるいは微小な気泡を生成するために加熱熱子が使用される。後者の場合、気泡の影響がチャネル内の試料の移動を加速させる。他の運動性には、オンチップの電気泳動によって生成された1もしくは複数の気体の圧力によるポンピングが含まれる。流れはまた、チャネルに沿った圧力低下により、またはチャネル内側の電気泳動によって生成される。

試料がチャネルの端部に移動すると、それらはこの発明の微小デバイスの外側において、種々の技術による検出や分析に供される。これらの技術には、質量分析、核磁気共鳴、レーザ誘起蛍光、熱外検出、電気化学的検出などが含まれる。各チャネルの端部は、試料流体の移送を助長するように構成されたチップを備える。質量分析が解析の方法である場合、各チャネルの端部には、微小エンクロストロブプレイングによって質量分析部のサンプリング孔内にイオンを移送することを許容するエンクロストロブプレイング出口開口がチップが、微細製造技術によって形成される。他の出口の構成は、気圧または超音波で支離されたスプレイングによる試料移送に使用される。更に、移送される試料が、液体キャリアによってチャネルに輸送された溶解した気体である場合、出口は、スプレイング移送用に液体キャリアを加熱して試料を気化し回復させる態に構成される。チャネルの出口側端部は、エンクロストロブプレイングチップとして機能する構成および/またはチャネルへの付随物として、そのチップが、チャネルの延長部として、またはチャネルの付随物として形成される。基礎の端部表面は、隣接する出口の間で間隙をつけ、所定長移 (cross-over) を保つにように、基礎は、望まない材料で製造され、または化学的に覆らなければならない修正により、これにより外部に出で行く液体自身がエンクロストロブプレイングを維持できるようにする。必要であれば、微小デバイス、移動可能なステージの上に搭載され、それにより各出口が順番に質量分析器またはそ

の他の適用用デバイスのサンプリングれに對し正確に配列されるようにする。

この発明は、シース(sheath)流体(例えば、液体または気体)において、または要求される分析のタイプとチャネルから出て行く試料のサイズに依存する、シースレス(sheathless)・モードにおいて使用できる。シースレス構成では、出口はチャネルの端部に形成される。シース流体が要求される場合(例えば、エレクトロスタティックに先行して、またはシース流体を起由して電気的技術を提供することに代用して、液体、化学物質および/または標準物を通知するために)、出口は2つのチャネルの集束点において形成され、そして1つは試料を供給し、他方1つはシース流体を供給する。カサオン・モードおよびアニオン・モードの双方においてはアナライターの選択的分析は、電界の極性の逆変え切り換えによって容易に実行される。

異なるサイズのチャネルが同じ微小デバイス上で使用され得る。例えば、大きなチャネルは浄化機能に使用され、小さいチャネルは処理操作に使用される。更に、試料または試料の成分の化学処理、分割、分離または検出のような他の操作が、チャネルへの試料導入に先行して、デバイスの他の領域で実行される。かくして、更なる分析や検出のために試料やその成分をチップ外部に移送することによって、この発明のデバイス内で陽極試料およびその成分の双方について試料化学を遂行し、または都合よく準備および分析操作を搬入する方が可能になる。加えて、試料の検出が、例えばオフチップ分析と検出用の指相的制御層を相対できるファイバ光学検出システムによって、またはレーザ誘起蛍光、伝導性および/または電気化学的検出器のような他の好適な検出器によって微小デバイス自体の上で遂行される。

この発明の微小デバイスの好適な組立方法は、それ自体当業者には良く知られたものであり、例えば、フォトリソグラフィおよびエッチング技術、レーザ加工、ステレオリソグラフィのような多量製造技術、そしてスタンピング、封止(ホールピング)または封接技術を含んでいる。

チャネルは、円筒形状、方形形状、その他の断面形状であり得る。チャネルのパターンは、単一平面において直線的または曲線形状である。更に、微小デバイスは、独立した接続されていないチャネルの複数のそのような層を含んでいる。

この代わりに、個別のチャネルは、希望する入り口から希望する出口に向けて、材料を移送することを可能にするために、2以上の平面の間に延びることができ、チャネルはまた、そのような移送を可能にするために、いかなる必要な長さにもなり得る。その最も基本的なものでは、チャネルは1つの入り口と1つの出口とを結合する直線的な直線形状のストリットである。

後継技術問題、即ちチャネル、試料機器、および検出セルもまた、個別のチャネルに沿って組み立てられる。より複雑な構造は、縦層(スタッキング)により、さらには2以上の微細独立デバイスの結合(アッセンブリング)により、製造される。加えて、試料機器のような個別の器具ブロック、前処理または分離チャネル、および出口は、別々に微細加工され、そしてエレクトロニクスデバイスに組み込まれる。微細加工技術は、数多くの材料を自動分析するために好適な材料を使用することにより、質量分析法による高度のスループットが可能になる。加えて、少ない体積および量の試料の処理が促進され、そして貴重な材料と試薬の消費が減少される。運用には、スクリーニングや診断方法のように特に高度のスループットと再検転移の最小化が要求される研究室の分析方法、および新薬が各操作毎に要求される運動学(ファーマコキネティクス)のような問題の他の分析方法が含まれる。

この発明の微量流体処理システムは、質量分析器のような強力な分析デバイスを、現在可能であることに比べて、より一層効果的に使用することを可能にする。加えて、この発明のシステムは、数多くの材料を自動分析するために好適なコスト効率に優れた微量可能なデバイスとして製造され得る。この微小加工のアプローチを使用することにより、質量分析法による高度のスループットが可能になる。加えて、少ない体積および量の試料の処理が促進され、そして貴重な材料と試薬の消費が減少される。運用には、スクリーニングや診断方法のように特に高度のスループットと再検転移の最小化が要求される研究室の分析方法、および新薬が各操作毎に要求される運動学(ファーマコキネティクス)のような問題の他の分析方法が含まれる。

この発明の他の特徴と利点は、以下に示すこの発明の好ましい実施例の説明から、および請求の範囲から明らかになる。

図面の簡単な説明

図1aは、この発明の微量流体処理システムの一実施例の平面図である。この図では、試料移送に関連するチャネルは単一平面内で平行に配列されている。

図1 bは、追加的なウエル延長部を示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 cは、付加された材料/電極/コックを示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 dは、材料移送用の混合されでないチャネルの複数の層を示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 eは、複合平面構成のチャネルを示した、この発明の実施例の断面図である。

図2 aは、この発明の微量流体処理システムの実施例の平面図である。この図では、材料移送に関連するチャネルは需求に配列され、共通出口内に集中している。

図2 b-2 dは、図2 aに描かれた出口の3つの異なる実施例の断面図である。

図3は、チップ中央の孔の縁部上の分離した出口に各チャネルが終結する材料移送チャネルの葉状配置の他の例を示す。

図4は、この発明の他の実施例におけるチャネル配置の平面図である。この図では、出口はスプレッド部分として構成され、シーズ液体と共に、オフチップ材料操作用の気圧式スプレッドまたはエレクトロスタティックの所にも使用される。

図5は、複数のチャネルが1つの出口に集中した、この発明の他の実施例のチャネル配置の平面図である。

図6 aは、質量分析部に対するエレクトロスタティック・インターフェースとして使用される図1 aの微小デバイスを模式的に示す断面図である。

図6 bは、図8 aで指示された部分の拡大図である。

図7 aおよび7 bは、図1 aの微小デバイスの、同じ幅および高さの2つの選択されたチャネルから0.01 mg/mlのミオグロビン(200 nl/mi)を注入したときのエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。

図8 a-8 dは、微小デバイスの異なるチャネルからメタノール/水/酢酸(75/25/0.1)中に異なる量を注入したときのエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。図8 aの試料は0.1 mg/mlのミオグロビン、図8

bの試料は0.1 mg/mlのエンドルフィン、図8 cの試料は0.1 mg/mlのヒト成長ホルモン、図8 dの試料は0.1 mg/mlのエピタキチン (ab149414) である。

図9は、メタノール/水/酢酸(75/25/0.1)中の0.001 mg/mlのミオグロビンをESI/MS検出した時のエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。

図10は、図1 aの微小デバイスからメタノール/水/酢酸(75/25/0.1)中に、0.05 mg/mlのヒト成長ホルモンと0.05 mg/mlのニコチチンの混合物を注入したときの、新設デバイスを使用することによる検出限界の研究中に得られたエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。

図11 aは、圧力を加えるシリジジ内のメタノール/水/酢酸(75/25/0.1)と水は、水溶液から0.05 mg/mlのヒト成長ホルモンを注入したときのエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。

図11 bは、メタノール/水/酢酸(75/25/0.1)の溶液から直接0.05 mg/mlのヒト成長ホルモンを注入したときのエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。

図12 aのパート i および ii は、pH8、2のトリス20 mM中に30 μMのメリチンを含み、メリチン/トリプシン比は300/1 (w/w) である場合の、オンチップでのメリチンのトリプシン処理の、2つの異なる時点におけるエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。

図12 bのパート i および ii は、pH8、2の20 mM中に2 μMのカゼインを含み、カゼイン/トリプシン比は60/1 (w/w) である場合の、オンチップおよびオフチップでのカゼインのトリプシン処理のエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。

図13は、60%のアセトニトリルと40%のH₂O中の短いDNA断片(20 mer) のエレクトロスタティック質量スペクトルを示す。

発明の詳細な説明

この発明の微小デバイスは、オフチップでのみ利用可能な強力な分析および

ノまたは取換システムを伴う、微小突起および分選システムを組込む可能とする。この変形例が図1 aおよび1 bに示されている。この変換例は、一連のチャネルまたは層を有する微小チップ基板または本体を含んでいる。これらのチャネルまたは層は、ガラス本体またはチップの平坦な1つの表面に、それらに開通した試料入り口および送液部貯蔵器に沿って平行に配列されるように組み立てられたものである。出口は、前記チップの端面上の、それらに対応するチャネルの端部に組み立てられる。前記チップの構造は、チャネルを包囲するカバー板で覆われる。

図1 aを参照すると、チップ(10)は、開通するカバー板は図示されていないが、微小チップ基板(11)の表面を全て同じ傾斜にエッチングした9個の平行なチャネル(12)を有している。チャネルは、チャネル配列を最適化するために、3つの異なる長さで形成されている。各チャネル(12)は、例えばチャネルを通して試料を注入するために、1つのチャネル内の試料に添加される異なる溶液を操作するために、そしてまた電気泳動分離装置として使用するために、チャネルへのアクセスを許容する3つのウェル(13、14、15)に結合されている。各ウェルは、直径1 mm、深さ0.5 mm、容積0.4 μ lを有する。各ウェル(13および15)は、層またはチャネル(12 a)によって対応するチャネルに結合されている。プラスチック製の微小チューブ(図示せず)は、前記カバー板の上に、且つ前記ウェルに関連して、ウェルの容積を例えば10 μ lに増大のために取り付けられる。図1 bを参照すると、試料は、チップが試料導入の開通置される供給チューブまたはシリンジの便利な手、出口によって、カバー板(13 c)の追加的なウェル延長部(13 a)および試料入り口(13 b)を通してウェル(13)内に導入される。

再参照1 aを参照すると、各チャネルの端部に微小チップ基板の縁端にある出口(16)は、出口からエレクトロスタレイされる溶液を分離するために、2つの出口(16)の間で微小チップ基板の外部表面領域(18)上の異なる位置、例えば出口はポリメチシロキサンゲルを使用することにより、エレクトロスプレー出口として機能する。図示の例では、チャネルは相互に6 mm離れて配置されている。変形例として、出口を分離し、チャネル相互間の汚染移動を最小

化するために、凹み(20)が、隣接する出口(16)間の微小チップ基板の外周表面に切り込みを入れることにより形成され得る。

図1 cに示すこの発明の実施例では、試料、送液部貯蔵器、微小チップ本体に取り付けられた別の部子として提供される。図1 eを参照すると、本体(11)は、前記本体の1側面に沿って配置された試料/電極ブロック(30)を備えている。このブロック(30)は、供給チャネル(33)を經由して対応するチャネル(12)の入り口の端部に接続される試料入り口(31)を備えている。電極(32)がブロック(30)によって支持されている。この電極は、高電圧電力を供給するために、供給チャネル(33)内に位置する一端と、前記ブロックの外壁に設置する他端とを有する。この実施例では、内腔で試料の前処理を行うために、供給チャネル(33)はパッキング材料(34)を含んでいる。図示のチャネル(12)は、外部の取換または分析デバイスへ移送するための液体試料をスプレイする出口チップを形成するために、チューブ付き端部(35)を備える。

ある種の適用のために、微小デバイス基板は、独立してチャネルには結合していない複数の層を含むように組み立てられる。図1 dを参照すると、この発明の実施例の断面図が、図1 aに示したこの発明の実施例による同一平面内において、それぞれが複数のチャネルを支持独立したチャネル(12 b)、(12 c)および(12 d)を示している。チャネル(12 b)、(12 c)および(12 d)を含む複数の平面は、基礎ブロック11 a内に1つの層が他の層の上に重なって配置された層を有する。各層の各チャネルは、図示のように、出口(16 b)、(16 c)および(16 d)で表されるその自身の出口にそれぞれ終結している。この実施例は、複数の試料のスクリーニングを高いスループットで行うために、特に有用である。

上述した実施例では、チャネルは、縦向きに置かれた本体の単一平面内に並んでいる。このチャネルはまた、図1 eに示すような2以上の平面の間に並び得ることもできる。図示するように、チャネル(12 e)は第一の上側平面から第二の下側平面にかけて延び、そして微小チップ基板(11)の縁部の出口(16 e)に終結している。一般的に、チャネルは、縦向したチャネルのパッキング動

度と酸がチップデバイス間の関連する部分と許容するために、基板または本体（1）の範囲内でどのような構成をとることもできる。またどのような都合の良い場合に差違することもある。

2のちえられたチャネル間の距離は、汚染伝導を最小化することに加え、要求されるチャネルの密度に依存し、また関連する化学物質に依存して、選択される。低いチャネル密度が要求される場合、個々のチャネル間（および個々の出口間）の距離は、数ミクロンになり得る。この場合は、デバイス全体は、オフチップ（酸がデバイス外）の分析器に対し各出口を個別に位置決めするために、移動ステージ上に搭載される。低いチャネル密度が要求される場合は、チャネルおよびそれらに関連する出口相互間は、接近する（数10ミクロンだけ隔れる）。この場合、移動ステージは必要ない。

この装置は、酸またはスポンジに配列されたチャネルを扱うように表現することもできる。図2aを参照すると、本体（40）内に、毛細管チャネル（42）の配列が構成またはスポンジ状配置として提供されている。チャネル（42）の内側端面は、共通出口（46）に直面している。チャネルの入り口端面は、図示するように、飲料入り口（56）と緩衝液貯蔵器（52）に結合している。一般的には金薄膜の電極が、基板（41）上に形成されるか、または基板（41）に形成される。各電極は、対応する緩衝液貯蔵器の内部に位置し一極と、外部電極へ接続するためにアクセスできる他端とを備える。飲料入り口（56）と緩衝液貯蔵器（52）は、液体を供給するために、または関連した部分および/またはチャネルが基板の表面に向けて、またはそこから外側に延長して供給管と結合するために、アクセスすることができ、出口は、種々の構造をとり得る。図2bを参照すると、基板のチャネルを囲むカバー板（43）から外側に延長されたエレクトロクロムインナチャネル（48）に結合された出口が図示されている。このチャネルは、一般的には1〜60マイクログラムの出口孔を有する。図2cの装置では、出口（46）は電界放射チップ（50）の配列に結合している。更にこの装置では、それと並行して1〜10マイクログラムの出口孔を有する。更に変形した出口の構成が図2dに示されている。この間では、ノズル孔が、出口（46）に隣接したカバー板（43）の中間部（49）内に形成されている。この

ノズル孔の直径は、約1〜50マイクログラムである。

図3に示される異なる実施例では、チャネル（62）は規則正しく離れて図3に配列するように、基板（61）内に配置されている。チャネル（62）の外側端面は、対応する貯蔵器（69）に結合している。各貯蔵器（69）には、上述した実施例のように、電極が設けられている。前述チャネルのそれぞれは、個々の出口（66）に赤いテープ付けされた内側端面を備える。個々の出口の全ては、基板（61）内の前記配列の中心部の単一のホール（68）を通してアクセスできる。それぞれのチャネルは、意図する能力と操作要求に適合するために、1以上の飲料貯蔵器または1以上の緩衝液貯蔵器を有する。

図4は、飲料分析/注入チャネル（72）とソース（試薬）液体チャネル（73）の対を備えた実施例を示している。各対は出口（76）に集まっている。出口は、ソース液体または気体と共に使用されるスプレイ部である。気圧式スプレイでもエレクトロロスプレイでも、オフチップ飲料分析または取集用に運用できる。ソース・モードにおける飲料のエレクトロロスプレイ移送のために、高電圧電源（78）が飲料貯蔵器（74）とソース貯蔵器（75）の間電極（79）の間に接続される。この代わりに、貯蔵器（74）または（75）の電極と、出口（76）に隣接する電圧感知分析器の入り口部における電極との間に、電圧を印加することもできる。第1の配置では、出口（76）におけるエレクトロロスプレイ電位は、合計印加電圧二層チャネル（72）および（73）の抵抗値の関数である。第2の配置では、出口（78）におけるエレクトロロスプレイ電位は、飲料貯蔵器に印加された電圧に直接比例する。出口はまた、それらの電位を能動的に調節するための電極を含んでいてもよい。

ソース液体源は、飲料チャネル内の流れに対応する前述したと同様の方法によって、調節される。ソース液体の成分は、希望する用途に依存する。ソース液体は、例えばエレクトロロスプレイ溶液のpHを調節するように、水/有機性酸（または塩基）の有機溶液を含むことができる。ソース液体はまた、マトリクスまたは塩基および緩衝液（例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、重質塩化水素）の除塵、適切なマトリクス（例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、重質塩化水素）の除塵を含むことができる。エレクトロロスプレイおよび気圧式噴霧式スプレイの両方が、

この場合には使用できる。レーザおよび/またはマトリクス支援レーザ配理イオン化は、例えば脈やランシエンヌスチール等の外部支持体上の微小デバイスから溶媒の蒸気が生じた後に反応し得る。

図6は、複数の入力口(84)と、1つの出口(86)に集まる複数のチャネル(82)を備えた実施例を示している。図5には、その様な2つの配列が示されている。各チャネル(82)には、オフチップ分析を改善するために、例えば校正用の標準液、液体シース流、または化学状態を含む異なる複数の流体が供給される。各チャネル内の流れは、圧力制御される。あるいは調整された電流分離器(88)が、チャネル内の電気流動および電気浸透の精確制御のために使用される。

上述したように、この発明の微小チップデバイスには試料を質量分析器に移送するためのエレクトロコスプレイング・インターフェース(EI/MS)として使用される。図6aを参照すると、質量分析器での検出用試料注入効率を増加するために、図1aの微小チップ(10)が3次元ステージ(21)上に搭載されている。このステージは、図6bに示すように、質量分析器(23)の試料孔(22)に対するチャネル出口(16)の精密な位置決めを可能とする。チャネル(12)に接続された1つのウエル(14)は、電気泳動用の緩衝液貯蔵器として使用されている。他の1つのウエル(13)は、試料入力用で使用される。第3の利用可能なウエル(15)は、参照され、この実施例では使用されない。試料注入実験が行われるとき、ウエルは、例えばアブラスチック製のストンプによって気密にされ、チャネル内の液体試料を対応するチャネル出口に向けて移送するよう圧力が加えられる。

低電圧、高電圧の電源(24)は、対応するチャネル内の試料をエレクトロスプレイング移送するために、種別検出器ウエル(14)に挿入された電線(25)を介して各チャネル(12)へ順次圧電圧を印加する。高電圧電源(24)は、グラウンド(26)に接続される。また質量分析器の第2のグラウンド(27)がある。前述電圧の大部分は、エレクトロコスプレイング出口(16)と質量分析器の試料孔(22)との間の間隙に印加される。かくして、試料のエレクトロコスプレイングが生ずる。微小チップの9個のチャネルからの液体試料のエレクトロスプレ

イ移送は、シーケンシャルなモードで遂行される。1つのチャネルが試料分析器へ試料を注入している間は、他のチャネルは試料の準備に使用される。各試料分析器での分析の後に、次のチャネルがステージ(21)によって移動され、試料孔に位置決めされる。位置決めは、3次元ステージの位置を手で調整することにによって手動式に実行される。または、ステージをステッピングで移動させることによって、自動式に行うこともできる。一例として、最高の信号が得られるまで電圧を増加させることによって最適な電圧を決定し、その範囲は再調整することなく次のチャネルに使用される。出口と試料分析器の試料孔との間の距離は、顧客のものではなく、ミリメートル以下から数10ミリメートルの範囲内にあれば良い。

以下の実施例は、この発明の利点を示すために呈示されたものである。

実施例1

異なる複数のチャネルから同じ試料を注入する

異なる複数のチャネルの能力を調査するために、図1aに示したこの発明の微小デバイスの実施例を使用し、 $0.01\text{mg}/\text{min}$ のミオグロビン試料が同じ頻度で有する2つの選択されたチャネルから注入された。図7aおよび7bに示すように、調整されたエレクトロスプレイングの質量スペクトルの感度は、この2つのチャネルに関して極めて近似的である。このことは、この発明の微小デバイスの準備に使用された微細加工技術が、再製造可能なチャネルを生成していることを意味している。実験によって決定されたミオグロビンの分子量は $16,963$ であった。これは、実際の分子量 $16,950$ と比較した場合には、 0.02% の精度限界を示している。スペクトル間の違いは、タンパク質の分析にとって一般的なことである。

実施例II

高スループットの分析を導入するために

異なる複数のチャネルから異なる複数の試料を注入する

この発明の微小チップが、シーケンシャルな分析用の質量分析器に対するメリットにスプレイング・インターフェースとして使用できることを検証するために、

- 4つの異なる試料がシーケンシャルに処理された。各試料（75/25/0、1のメタノール/水/酢酸）は、図1aに示した微小デバイスの異なるチャネルからスプレイングされた。4つの分析された実験例に構成されたスベクトルが、図8a-dに示されている。各試料に対し実験により決定された分子量（MWexp）、実際の分子量（MWact）および精度限界は次の通りである。
- 図8a: 0.1mg/mlのミカゴロビン、MWexp=16,953, MWact=16,950 精度限界=0.02%
- 図8b: 0.1mg/mlのエンデルフィン、MWexp=3438, MWact=3438, 精度限界=0.01%
- 図8c: 0.1mg/mlのヒト成長ホルモン、MWexp=22,120, MWact=22,124, 精度限界=0.02%
- 図8d: 0.1mg/mlのエピカイン、MWexp=8565, MWact=8557, 精度限界=0.09%

各分析は、システムがシーケンシャル分析モードで動作しているときに、数分以内で行われた。生化学試料の分析に対して非常に高いスループットである。この操作性手法は1つのチャネルが試料の分析に使用されている期間に、試料濃度が他のチャネルで導入されることを意味している。このモードでは、質量分析器の利用効率は、従来の比に比べて高いものとなり得る。図1aに示されたものと同様のデザインで、この整明の微小デバイスは、質量分析器の分析スループットを増加するために、20チャネルも備えるように組み立てることができる。更に、図1dに示したような、3次元配列のチャネルを有する微小デバイスは、より高いスループットの可能性を生じさせる。

実験例III

検出限界の研究

図9は、メタノール/水/酢酸（75/25/0、1）中の0.001mg

/mlのミカゴロビン溶液を200nl/minで、微小デバイスの出口から質量分析器の試料孔に直接スプレイングすることによって得られた、ミカゴロビンのエントロコスプレイング質量スベクトルを示している。この実験例の信号対雑音比は1

0:1よりも良好であり、検出限界が 10^{-10} Mよりも良好であることを示している。エントロコスプレイング電圧は4.4kVであった。

実験例IV

試料混合物のエントロコスプレイング

図10は、0.05mg/mlのヒト成長ホルモンと0.05mg/mlのエピカインの、メタノール/水/酢酸（75/25/0、1）中の混合物を、幅60μmおよび高さ25μmに微加工されたチップのチャネルから200nl/minの流速でスプレイングした場合の質量スベクトルを示している。エントロコスプレイング電圧（4.3kV）は、チップの注入側から印加された。個々の試料成分に対応して多量に荷電されたイオンの分離はエンベロープが、スベクトル中で観測される。各試料成分の厳密な分子重計算は、これらのデータから可能であり、そして実験的に決定されたMW値は、各試料が分離したチャネルから分析された時の実験例11の場合と同じであった。この実験は、複雑な混合物が微小デバイス内で部分的にまたは試料成分にさえ分離することなしに、分析され得ることを示している。質量分析器は、分離器具として機能する。分離された実験では、MS/MS操作は、個々のイオンの構造を推測するために使用できる。

実験例V

水溶液中の試料の分析

図11aは、シリジンのメタノール/水/酢酸（75/25/0、1）に圧力を加えて0.05mg/mlのヒト成長ホルモンの水溶液を注入した場合のエントロコスプレイング質量スベクトルを示している。図11bは、メタノール/水/酢酸（75/25/0、1）の溶液から直接0.05mg/mlのヒト成長ホル

モン溶液を注入した場合のエントロコスプレイング質量スベクトルを示している。この実験例は、いかなる有機溶媒も先行的に添加することなしに、水性試料を直接オフチップ（微小デバイスの外周で）エントロコスプレイングすることが、メタノールを供給された試料から得られるスベクトル（図11b）に比べて、商品質の（図11a）を提供できること、および試料が完全に水性であつても、あるいはメタノールを供給された環境にあつても、実験的に決定された同じ分

子塩の図 2.2、1.2.0 が得られることを示している。顕微鏡的なエレクトロコスタブレーション・インターフェースを使用したこの実験では、試料は一般的には有機溶媒添加物と共に供給される。しかしながら、有機溶媒添加に耐性のない生化学的試料に対しては、水溶液の直接スプレイングが、分析を実行する上で最良のアプローチとなる。

実験例 1

ペプチドおよびタンパク質のオンチップ電選

図 1.2 a を参照すると、pH 8.2 のトリス塩緩液 20 mM 中に、メリチンノトリプシン比塩 = 3.0/1 (w/w) でメリチンのオンチップ電選が導入されている。メリチンの濃度は 40 nM であった。エレクトロコスタブレーション・インターフェースは 1.0 分間の電選によるものであり、またスベクトル (1.1) は 1 時間間の電選によるものである。2 つの電選時間の後に、同じ試料破片が検出されたが、異なるレベルであった。例えば、1 つの生成イオンの電選を表すピーク番号 2 が逐時的に増加したのに対し、1 つの分子イオンを表すピーク番号は長い電選時間の後に減少した。

図 1.2 b は、2 nM のカゼインのオンチップ電選とオフチップ電選との比較を示している。反応条件は、カゼイン/トリプシン = 6.0 であることを除いて、図 1.2 a の実験で使われたものと同等である。2 つのスベクトルは実質的に同一のパターンを示している。これらの結果は、この電選の電流液体処理システムが、ペプチドとタンパク質の電選運動の研究に使用であることを検証し、またオンチップおよびオフチップ電選が全く同様の破片を生成することを示している。オンチップ電選の成功はまた、エレクトロコスタブレーションの試料をチップ上

に予備的に電選することが実現可能であることを示し、また試料処理工程を簡略化し、分析スループットを増加させることになる。

実験例 2

ゼラチン DNA 試料の分析

この電選の電流液体処理には、短い DNA 破片 (20 mer) が、十分な前処理をすること無しに、エレクトロコスタブレーション・インターフェースで分析された。結果として得られたスベクトルが図 1.3 に示さ

れている。計算された分子重量 1.5 万と比較すると、実験で測定された分子重量は 6.164、3.1、3.0 であり、0.15% 以内である。DNA 試料は、試料の酸化を促進するための 80% のアセトニトリルと 40% の H₂O 溶液によって、スプレイングされた。上昇した DNA 分子重量の電選程度の減少から、この電選が DNA の突然変異をスクリーニングするための分析で使われることが期待される。

この電選は、好ましい実験例を伴って説明されてきたが、前述の明確さを認めただけに、当電選は、ここで述べた構成および方法に対する種々の変形、均等物の創生、およびその他の変更を行うことが可能となる。それ故、特許により与えられる保護の範囲は、添付した請求の範囲とその等価物によってのみ制限されるべきである。

[图1]

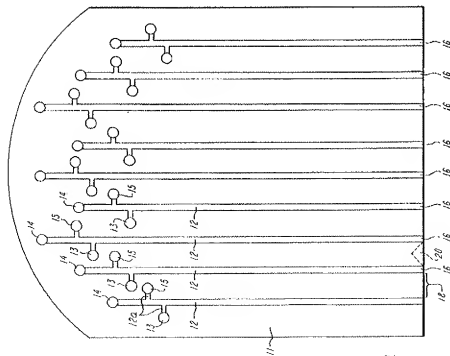


FIG. 1A

[图1]

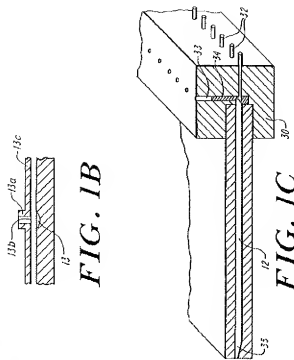


FIG. 1B

FIG. 1C

FIG. 1D

FIG. 1E

[42]

[43]

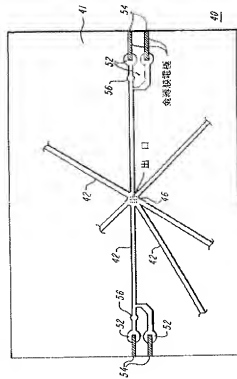


FIG. 2A

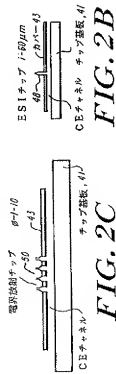


FIG. 2B

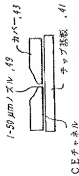


FIG. 2D

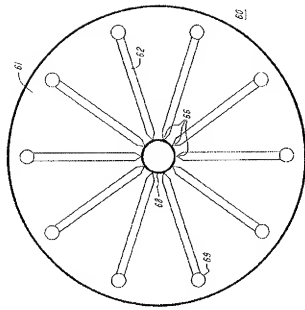


FIG. 3

[図4]

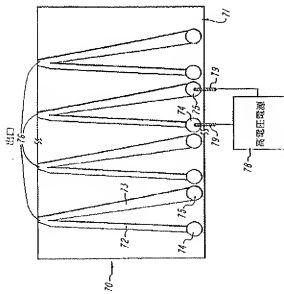


FIG. 4

[図5]

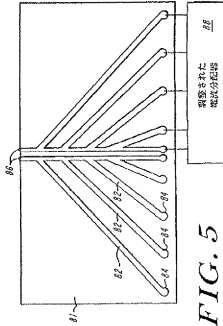


FIG. 5

[図6]

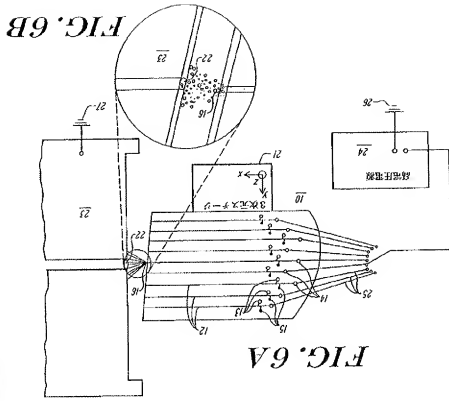


FIG. 6A

FIG. 6B

[図7]

FIG. 7A

異なるチャネルからの、6 μ M
モダロセンの同じ試料

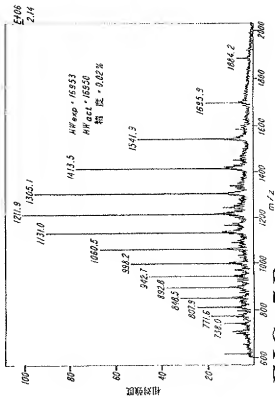
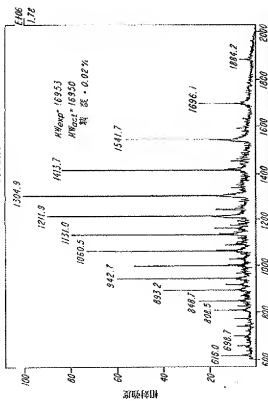


FIG. 7B

[図8]

FIG. 8A

異なるチャネルからの試料

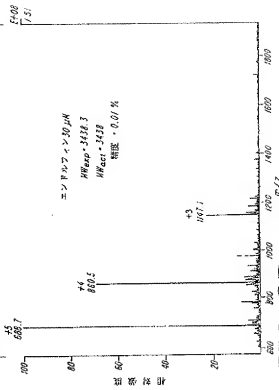
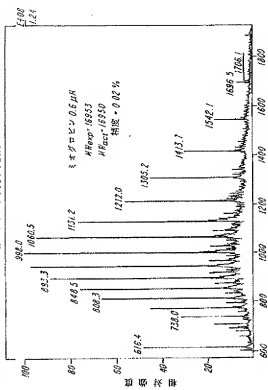


FIG. 8B

[例 6]

2 μM のヒト成長ホルモンと 6 μM の
ニヒタイチンの混合物

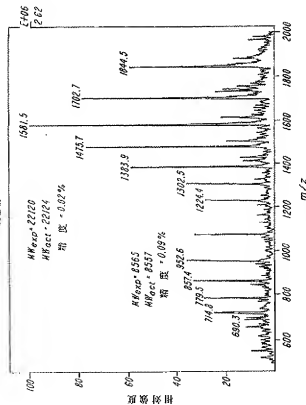


FIG. 10

[例 11]

FIG. 11A N_1 OR 75% MeOH
ヒト成長ホルモン

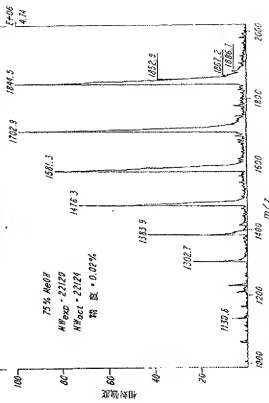
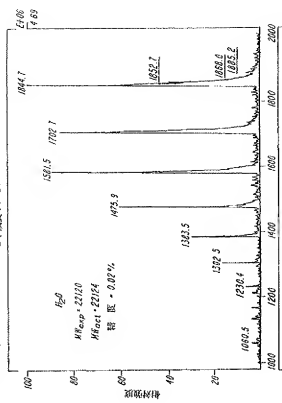


FIG. 11B

[412]

10分前1時間
メリチンのオンチャップ電線

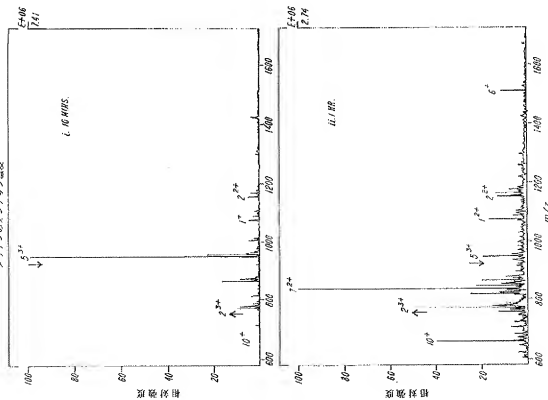


FIG. 12A

[412]

カゼイン電線

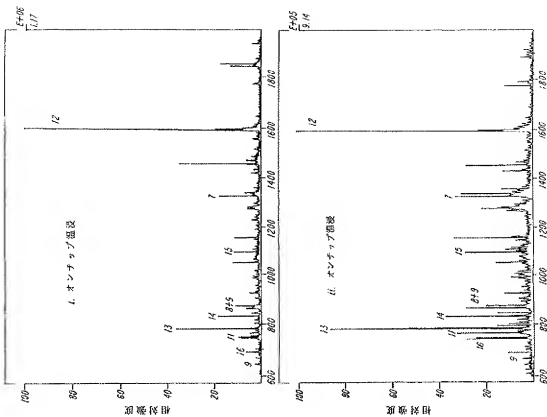


FIG. 12B

を特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

11. 前記エレクトロスプレイング出口は、前記1以上のチャネルに集積的に組み立てられていることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
12. 前記エレクトロスプレイング出口は、前記基板から分離して組み立てられ、そして前記1以上のチャネルの端部に設置されていることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
13. 前記基板の前記1以上のチャネルに隣接する領域は、微量液体試料の試料化学または微小標準または分析液体を導入するために、および液体試料を前記領域から前記1以上のチャネル内に移送するために適用されることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
14. 前記基板に設置され、液体を前記1以上のチャネル内に移送するために適用される貯蔵器または入り口を更に備えることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
15. 前記1以上の出口の同様の前記基板の表面の部分は、前記1以上の出口に出て行く前記液体試料によって表面が覆えることを防止する材料で覆われていることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
16. 前記基板は、表面が覆らない材料であることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

前記基板から小滴、スプレィまたは流れによって外部の分析および/または収集システムに移送するステップと

を備えることを特徴とする微量量の液体を処理するための方法。

20. 前記分析および/または収集システムは質量分析器であり、そして前記液体試料は、エレクトロスプレィ・イオン化によって前記質量分析器に移送されることを特徴とする請求項26の方法。
21. 前記液体試料は、圧縮空気または超音波式噴霧によって、前記外部の分析および/または収集システムに移送されることを特徴とする請求項26の方法。

22. 前記分析および/または収集システムは、質量分析器であり、そして前記液体は、化学イオン化により前記質量分析器に移送されることを特徴とする請求項26の方法。

23. 前記液体試料は、マトリクス支援レーザー脱イオン化によって、前記基板から前記外部の分析および/または収集システムに移送されることを特徴とする請求項26の方法。

24. 前記外部の分析および/または収集システムは、レーザー誘起蛍光による検出用であることを特徴とする請求項26の方法。

25. 前記液体試料を前記基板から出て行かせるステップにおいて、前記微量液体処理システムは、前記外部分析および/または収集システムに静止して置くことを特徴とする請求項26の方法。

26. 前記液体試料を前記基板から出て行かせるステップにおいて、前記微量液体処理システムは、前記外部分析および/または収集システムに対し移動することを特徴とする請求項26の方法。

27. 前記液体試料を前記基板から出て行かせるステップに先行して、前記液体試料または前記液体試料の成分は、前記チャネル内で検出されることを特徴とする請求項26の方法。

28. 前記基板は、液体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスを用意し、前記方法は、前記試料を前記試料の成分に分離するためのステップを更に備える。

に備えることを特徴とする請求項26の方法。

29. 前記液体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板内に集積化されていることを特徴とする請求項36の方法。

30. 前記液体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板に取り外し可能に結合されていることを特徴とする請求項36の方法。

31. 前記1以上のチャネルの前記1つは、液体試料を前記試料の成分に分離するための前記デバイスを備えていることを特徴とする請求項36の方法。

32. 前記基板は、試料の温度を感知させるためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を感知するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

33. 前記基板は、試料を脱着するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を脱着するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

34. 前記基板は、試料を予備乾燥するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を予備乾燥するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

35. 前記基板は、試料を覆うためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を覆うステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

36. 前記基板は、試料をサイズ排除クロマトグラフィするためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料をサイズ排除クロマトグラフィするステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

37. a. 液体試料を基板内に導入するための1以上のチャネルが内部に集積的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、小滴、スプレイまたは流れによって微量の液体試料を外部に移送するために、1以上の出口に終結している微量液体処理基団と、

b. 前記1以上のチャネル内に試料を導入する手段と、

c. 小滴、スプレイまたは流れによる前記微量の液体試料を受け取るために、前記微量液体処理基板の前記出口に対して流れ且つ近接している外部の分析および、

び

／または収集システムと

を備えることを特徴とする液体分析システム。

38. 基板と、

液体試料を導入するための前記基板の内部に形成された1以上の第1チャネルと、

追加の液体を導入するためのものであって、前記第1チャネルの1以上に集まって1以上の共通チャネルを形成する1以上の第2チャネルとを備え、

前記1以上の共通チャネルは、前記1以上の第1チャネル内を通過した微量の液体試料を、小滴、スプレイまたは流れによって、前記基板から外部の分析および／または収集システムに移送するために、前記1以上の出口における前記基板の外面面に終結している

ことを特徴とする微量液体処理システム。

39. 前記1以上の第2チャネルは、前記微量の液体試料に添加される追加の液体を導入し、前記追加の液体が液体シースとして機能できるようにするものであることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

40. 1以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備え、

小滴、スプレイまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および／または収集システムに向けて通過する微量の液体試料を移送するために、前記1以上のチャネルは、前記基板の外面面から突出した切頭円錐形の輪郭を有する1以上の出口に終結する

ことを特徴とする微量液体処理システム。

41. 前記出口は、前記基板に集積化されて組み立てられていることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

42. 前記出口は、前記基板から分離されて組み立てられ、且つ前記チャネル

の形状に適合されることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

43. 前記出口は、塗られた材料で組み立てられ、または塗らない材料で被覆

されていることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

44. 前記基板は、覆らない材料で覆み立てられ、または覆らない材料で被覆されていることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

45. 1以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備えた微量液体処理システムであって、

小滴、スプレィまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および/または収集システムに向けて通過する微量の液体試料を移送するために、前記1以上のチャネルは、前記基板の平坦または湾曲した表面内の1以上の出口に終結し、

前記1以上の出口は、前記基板の平坦または湾曲の表面内の開々の凹部に位置している

ことを特徴とする微量液体処理システム。

46. 前記個々の凹部は、断面が円錐形状または楕円形状であり、また前記出口は、前記凹部の最低部またはその近傍に位置していることを特徴とする請求項53の微量液体処理システム。

47. 前記凹部の表面は、覆らない材料で形成されていることを特徴とする請求項53の微量液体処理システム。

48. 前記基板は、覆らない材料で形成されていることを特徴とする請求項53の微量液体処理システム。

49. 液体試料を基板内に導入するための1以上のチャネルが内部に集積的に形成された前記基板を備え、

小滴、スプレィまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および/または収集システムに向けて通過する微量の液体試料を移送するために、前記1以上のチャネルは、前記1以上のチャネルの先端部によって形成された1以上の出口に終結する

ことを特徴とする微量液体処理システム。

50. 追加の液体を導入するための1以上の第2チャネルを更に備え、前記1以上の第2チャネルは、液体試料を導入するための前記チャネルの1以上に集み

っていることを特徴とする請求項57の微量液体処理システム。

51. 液体試料を導入するための前記チャネルの1以上と前記第2チャネルの1以上は集まって、出口の1つに終結する1以上の共通チャネルを形成することとを特徴とする請求項57の微量液体処理システム。

52. 前記1以上の第2チャネルは、前記微量の液体に追加する追加の液体を導入して、前記追加の液体が液体シースとして機能できるようにすることを特徴とする請求項57の微量液体処理システム。

53. 1以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備え、小滴、スプレィまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および/または収集システムに向けて通過する微量の液体試料を移送するために、前記1以上のチャネルは、前記基板の平坦または湾曲した凹部内表面の1以上の出口に終結する

ことを特徴とする微量液体処理システム。

54. 基板を備え、前記基板には1以上のチャネルが集積化され、前記1以上のチャネルは前記基板の外表面から突出しまたは凹んだ1以上の出口に終結している微量液体処理システムを提供するステップと、

前記1以上のチャネルの1つに液体試料を供給するステップと、

前記チャネル内で前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、前記チャネルの前記出口を通して前記基板から前記液体試料を出し、そして前記基板からエレクトロスプレィ・イオン化によって外部の質量分析器に移送するステップと

を備えることを特徴とする液体分析方法。

55. 基板を備え、前記基板には1以上のチャネルが集積化され、前記1以上のチャネルは前記基板の外表面から突出しまたは凹んだ1以上の出口に終結している微量液体処理システムを提供するステップと、

前記1以上のチャネルの1つに液体試料を供給するステップと、

前記チャネル内で前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、前記チャネルの前記出口を通して前記基板から前記液体試料を出し、そして

前記基板から小滴、スプレーまたは流れによって外部の液体収集システムに移送するシステムとを

を備えることを特徴とする微量液体処理方法。

56. a. 液体試料を基板内に導入するための1以上のチャネルが内部に集積的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、無少量の液体試料を外部に移送するために、1以上の出口に終結している微量液体処理基盤と、

b. 前記1以上のチャネル内に試料を導入する手段と、

c. エレクトロスタティック・イオン化による前記微小量の液体試料を受けるために、前記微量液体処理基盤の前記出口に近し離れ且つ近接している外部の質量分析システムと

を備えることを特徴とする液体分析システム。

57. a. 液体試料を基板内に導入するための1以上のチャネルが内部に集積的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、無少量の液体試料を外部に移送するために、1以上の出口に終結している微量液体処理基盤と、

b. 前記1以上のチャネル内に試料を導入する手段と、

c. 小滴、スプレーまたは流れによる前記微小量の液体試料を受けるために、前記微量液体処理基盤の前記出口に近し離れ且つ近接している外部の取集システムと

を備えることを特徴とする液体処理システム。

【発明名称】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. class. application No.
PCT/JP99/1181

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC Class. (Int. Cl.)
G01N 1/44, 2/30, 2/32, 2/33, 2/34, 2/35, 2/36, 2/37, 2/38, 2/39, 2/40, 2/41, 2/42, 2/43, 2/44, 2/45, 2/46, 2/47, 2/48, 2/49, 2/50, 2/51, 2/52, 2/53, 2/54, 2/55, 2/56, 2/57, 2/58, 2/59, 2/60, 2/61, 2/62, 2/63, 2/64, 2/65, 2/66, 2/67, 2/68, 2/69, 2/70, 2/71, 2/72, 2/73, 2/74, 2/75, 2/76, 2/77, 2/78, 2/79, 2/80, 2/81, 2/82, 2/83, 2/84, 2/85, 2/86, 2/87, 2/88, 2/89, 2/90, 2/91, 2/92, 2/93, 2/94, 2/95, 2/96, 2/97, 2/98, 2/99, 3/00, 3/01, 3/02, 3/03, 3/04, 3/05, 3/06, 3/07, 3/08, 3/09, 3/10, 3/11, 3/12, 3/13, 3/14, 3/15, 3/16, 3/17, 3/18, 3/19, 3/20, 3/21, 3/22, 3/23, 3/24, 3/25, 3/26, 3/27, 3/28, 3/29, 3/30, 3/31, 3/32, 3/33, 3/34, 3/35, 3/36, 3/37, 3/38, 3/39, 3/40, 3/41, 3/42, 3/43, 3/44, 3/45, 3/46, 3/47, 3/48, 3/49, 3/50, 3/51, 3/52, 3/53, 3/54, 3/55, 3/56, 3/57, 3/58, 3/59, 3/60, 3/61, 3/62, 3/63, 3/64, 3/65, 3/66, 3/67, 3/68, 3/69, 3/70, 3/71, 3/72, 3/73, 3/74, 3/75, 3/76, 3/77, 3/78, 3/79, 3/80, 3/81, 3/82, 3/83, 3/84, 3/85, 3/86, 3/87, 3/88, 3/89, 3/90, 3/91, 3/92, 3/93, 3/94, 3/95, 3/96, 3/97, 3/98, 3/99, 4/00, 4/01, 4/02, 4/03, 4/04, 4/05, 4/06, 4/07, 4/08, 4/09, 4/10, 4/11, 4/12, 4/13, 4/14, 4/15, 4/16, 4/17, 4/18, 4/19, 4/20, 4/21, 4/22, 4/23, 4/24, 4/25, 4/26, 4/27, 4/28, 4/29, 4/30, 4/31, 4/32, 4/33, 4/34, 4/35, 4/36, 4/37, 4/38, 4/39, 4/40, 4/41, 4/42, 4/43, 4/44, 4/45, 4/46, 4/47, 4/48, 4/49, 4/50, 4/51, 4/52, 4/53, 4/54, 4/55, 4/56, 4/57, 4/58, 4/59, 4/60, 4/61, 4/62, 4/63, 4/64, 4/65, 4/66, 4/67, 4/68, 4/69, 4/70, 4/71, 4/72, 4/73, 4/74, 4/75, 4/76, 4/77, 4/78, 4/79, 4/80, 4/81, 4/82, 4/83, 4/84, 4/85, 4/86, 4/87, 4/88, 4/89, 4/90, 4/91, 4/92, 4/93, 4/94, 4/95, 4/96, 4/97, 4/98, 4/99, 5/00, 5/01, 5/02, 5/03, 5/04, 5/05, 5/06, 5/07, 5/08, 5/09, 5/10, 5/11, 5/12, 5/13, 5/14, 5/15, 5/16, 5/17, 5/18, 5/19, 5/20, 5/21, 5/22, 5/23, 5/24, 5/25, 5/26, 5/27, 5/28, 5/29, 5/30, 5/31, 5/32, 5/33, 5/34, 5/35, 5/36, 5/37, 5/38, 5/39, 5/40, 5/41, 5/42, 5/43, 5/44, 5/45, 5/46, 5/47, 5/48, 5/49, 5/50, 5/51, 5/52, 5/53, 5/54, 5/55, 5/56, 5/57, 5/58, 5/59, 5/60, 5/61, 5/62, 5/63, 5/64, 5/65, 5/66, 5/67, 5/68, 5/69, 5/70, 5/71, 5/72, 5/73, 5/74, 5/75, 5/76, 5/77, 5/78, 5/79, 5/80, 5/81, 5/82, 5/83, 5/84, 5/85, 5/86, 5/87, 5/88, 5/89, 5/90, 5/91, 5/92, 5/93, 5/94, 5/95, 5/96, 5/97, 5/98, 5/99, 6/00, 6/01, 6/02, 6/03, 6/04, 6/05, 6/06, 6/07, 6/08, 6/09, 6/10, 6/11, 6/12, 6/13, 6/14, 6/15, 6/16, 6/17, 6/18, 6/19, 6/20, 6/21, 6/22, 6/23, 6/24, 6/25, 6/26, 6/27, 6/28, 6/29, 6/30, 6/31, 6/32, 6/33, 6/34, 6/35, 6/36, 6/37, 6/38, 6/39, 6/40, 6/41, 6/42, 6/43, 6/44, 6/45, 6/46, 6/47, 6/48, 6/49, 6/50, 6/51, 6/52, 6/53, 6/54, 6/55, 6/56, 6/57, 6/58, 6/59, 6/60, 6/61, 6/62, 6/63, 6/64, 6/65, 6/66, 6/67, 6/68, 6/69, 6/70, 6/71, 6/72, 6/73, 6/74, 6/75, 6/76, 6/77, 6/78, 6/79, 6/80, 6/81, 6/82, 6/83, 6/84, 6/85, 6/86, 6/87, 6/88, 6/89, 6/90, 6/91, 6/92, 6/93, 6/94, 6/95, 6/96, 6/97, 6/98, 6/99, 7/00, 7/01, 7/02, 7/03, 7/04, 7/05, 7/06, 7/07, 7/08, 7/09, 7/10, 7/11, 7/12, 7/13, 7/14, 7/15, 7/16, 7/17, 7/18, 7/19, 7/20, 7/21, 7/22, 7/23, 7/24, 7/25, 7/26, 7/27, 7/28, 7/29, 7/30, 7/31, 7/32, 7/33, 7/34, 7/35, 7/36, 7/37, 7/38, 7/39, 7/40, 7/41, 7/42, 7/43, 7/44, 7/45, 7/46, 7/47, 7/48, 7/49, 7/50, 7/51, 7/52, 7/53, 7/54, 7/55, 7/56, 7/57, 7/58, 7/59, 7/60, 7/61, 7/62, 7/63, 7/64, 7/65, 7/66, 7/67, 7/68, 7/69, 7/70, 7/71, 7/72, 7/73, 7/74, 7/75, 7/76, 7/77, 7/78, 7/79, 7/80, 7/81, 7/82, 7/83, 7/84, 7/85, 7/86, 7/87, 7/88, 7/89, 7/90, 7/91, 7/92, 7/93, 7/94, 7/95, 7/96, 7/97, 7/98, 7/99, 8/00, 8/01, 8/02, 8/03, 8/04, 8/05, 8/06, 8/07, 8/08, 8/09, 8/10, 8/11, 8/12, 8/13, 8/14, 8/15, 8/16, 8/17, 8/18, 8/19, 8/20, 8/21, 8/22, 8/23, 8/24, 8/25, 8/26, 8/27, 8/28, 8/29, 8/30, 8/31, 8/32, 8/33, 8/34, 8/35, 8/36, 8/37, 8/38, 8/39, 8/40, 8/41, 8/42, 8/43, 8/44, 8/45, 8/46, 8/47, 8/48, 8/49, 8/50, 8/51, 8/52, 8/53, 8/54, 8/55, 8/56, 8/57, 8/58, 8/59, 8/60, 8/61, 8/62, 8/63, 8/64, 8/65, 8/66, 8/67, 8/68, 8/69, 8/70, 8/71, 8/72, 8/73, 8/74, 8/75, 8/76, 8/77, 8/78, 8/79, 8/80, 8/81, 8/82, 8/83, 8/84, 8/85, 8/86, 8/87, 8/88, 8/89, 8/90, 8/91, 8/92, 8/93, 8/94, 8/95, 8/96, 8/97, 8/98, 8/99, 9/00, 9/01, 9/02, 9/03, 9/04, 9/05, 9/06, 9/07, 9/08, 9/09, 9/10, 9/11, 9/12, 9/13, 9/14, 9/15, 9/16, 9/17, 9/18, 9/19, 9/20, 9/21, 9/22, 9/23, 9/24, 9/25, 9/26, 9/27, 9/28, 9/29, 9/30, 9/31, 9/32, 9/33, 9/34, 9/35, 9/36, 9/37, 9/38, 9/39, 9/40, 9/41, 9/42, 9/43, 9/44, 9/45, 9/46, 9/47, 9/48, 9/49, 9/50, 9/51, 9/52, 9/53, 9/54, 9/55, 9/56, 9/57, 9/58, 9/59, 9/60, 9/61, 9/62, 9/63, 9/64, 9/65, 9/66, 9/67, 9/68, 9/69, 9/70, 9/71, 9/72, 9/73, 9/74, 9/75, 9/76, 9/77, 9/78, 9/79, 9/80, 9/81, 9/82, 9/83, 9/84, 9/85, 9/86, 9/87, 9/88, 9/89, 9/90, 9/91, 9/92, 9/93, 9/94, 9/95, 9/96, 9/97, 9/98, 9/99, 10/00, 10/01, 10/02, 10/03, 10/04, 10/05, 10/06, 10/07, 10/08, 10/09, 10/10, 10/11, 10/12, 10/13, 10/14, 10/15, 10/16, 10/17, 10/18, 10/19, 10/20, 10/21, 10/22, 10/23, 10/24, 10/25, 10/26, 10/27, 10/28, 10/29, 10/30, 10/31, 10/32, 10/33, 10/34, 10/35, 10/36, 10/37, 10/38, 10/39, 10/40, 10/41, 10/42, 10/43, 10/44, 10/45, 10/46, 10/47, 10/48, 10/49, 10/50, 10/51, 10/52, 10/53, 10/54, 10/55, 10/56, 10/57, 10/58, 10/59, 10/60, 10/61, 10/62, 10/63, 10/64, 10/65, 10/66, 10/67, 10/68, 10/69, 10/70, 10/71, 10/72, 10/73, 10/74, 10/75, 10/76, 10/77, 10/78, 10/79, 10/80, 10/81, 10/82, 10/83, 10/84, 10/85, 10/86, 10/87, 10/88, 10/89, 10/90, 10/91, 10/92, 10/93, 10/94, 10/95, 10/96, 10/97, 10/98, 10/99, 11/00, 11/01, 11/02, 11/03, 11/04, 11/05, 11/06, 11/07, 11/08, 11/09, 11/10, 11/11, 11/12, 11/13, 11/14, 11/15, 11/16, 11/17, 11/18, 11/19, 11/20, 11/21, 11/22, 11/23, 11/24, 11/25, 11/26, 11/27, 11/28, 11/29, 11/30, 11/31, 11/32, 11/33, 11/34, 11/35, 11/36, 11/37, 11/38, 11/39, 11/40, 11/41, 11/42, 11/43, 11/44, 11/45, 11/46, 11/47, 11/48, 11/49, 11/50, 11/51, 11/52, 11/53, 11/54, 11/55, 11/56, 11/57, 11/58, 11/59, 11/60, 11/61, 11/62, 11/63, 11/64, 11/65, 11/66, 11/67, 11/68, 11/69, 11/70, 11/71, 11/72, 11/73, 11/74, 11/75, 11/76, 11/77, 11/78, 11/79, 11/80, 11/81, 11/82, 11/83, 11/84, 11/85, 11/86, 11/87, 11/88, 11/89, 11/90, 11/91, 11/92, 11/93, 11/94, 11/95, 11/96, 11/97, 11/98, 11/99, 12/00, 12/01, 12/02, 12/03, 12/04, 12/05, 12/06, 12/07, 12/08, 12/09, 12/10, 12/11, 12/12, 12/13, 12/14, 12/15, 12/16, 12/17, 12/18, 12/19, 12/20, 12/21, 12/22, 12/23, 12/24, 12/25, 12/26, 12/27, 12/28, 12/29, 12/30, 12/31, 12/32, 12/33, 12/34, 12/35, 12/36, 12/37, 12/38, 12/39, 12/40, 12/41, 12/42, 12/43, 12/44, 12/45, 12/46, 12/47, 12/48, 12/49, 12/50, 12/51, 12/52, 12/53, 12/54, 12/55, 12/56, 12/57, 12/58, 12/59, 12/60, 12/61, 12/62, 12/63, 12/64, 12/65, 12/66, 12/67, 12/68, 12/69, 12/70, 12/71, 12/72, 12/73, 12/74, 12/75, 12/76, 12/77, 12/78, 12/79, 12/80, 12/81, 12/82, 12/83, 12/84, 12/85, 12/86, 12/87, 12/88, 12/89, 12/90, 12/91, 12/92, 12/93, 12/94, 12/95, 12/96, 12/97, 12/98, 12/99, 13/00, 13/01, 13/02, 13/03, 13/04, 13/05, 13/06, 13/07, 13/08, 13/09, 13/10, 13/11, 13/12, 13/13, 13/14, 13/15, 13/16, 13/17, 13/18, 13/19, 13/20, 13/21, 13/22, 13/23, 13/24, 13/25, 13/26, 13/27, 13/28, 13/29, 13/30, 13/31, 13/32, 13/33, 13/34, 13/35, 13/36, 13/37, 13/38, 13/39, 13/40, 13/41, 13/42, 13/43, 13/44, 13/45, 13/46, 13/47, 13/48, 13/49, 13/50, 13/51, 13/52, 13/53, 13/54, 13/55, 13/56, 13/57, 13/58, 13/59, 13/60, 13/61, 13/62, 13/63, 13/64, 13/65, 13/66, 13/67, 13/68, 13/69, 13/70, 13/71, 13/72, 13/73, 13/74, 13/75, 13/76, 13/77, 13/78, 13/79, 13/80, 13/81, 13/82, 13/83, 13/84, 13/85, 13/86, 13/87, 13/88, 13/89, 13/90, 13/91, 13/92, 13/93, 13/94, 13/95, 13/96, 13/97, 13/98, 13/99, 14/00, 14/01, 14/02, 14/03, 14/04, 14/05, 14/06, 14/07, 14/08, 14/09, 14/10, 14/11, 14/12, 14/13, 14/14, 14/15, 14/16, 14/17, 14/18, 14/19, 14/20, 14/21, 14/22, 14/23, 14/24, 14/25, 14/26, 14/27, 14/28, 14/29, 14/30, 14/31, 14/32, 14/33, 14/34, 14/35, 14/36, 14/37, 14/38, 14/39, 14/40, 14/41, 14/42, 14/43, 14/44, 14/45, 14/46, 14/47, 14/48, 14/49, 14/50, 14/51, 14/52, 14/53, 14/54, 14/55, 14/56, 14/57, 14/58, 14/59, 14/60, 14/61, 14/62, 14/63, 14/64, 14/65, 14/66, 14/67, 14/68, 14/69, 14/70, 14/71, 14/72, 14/73, 14/74, 14/75, 14/76, 14/77, 14/78, 14/79, 14/80, 14/81, 14/82, 14/83, 14/84, 14/85, 14/86, 14/87, 14/88, 14/89, 14/90, 14/91, 14/92, 14/93, 14/94, 14/95, 14/96, 14/97, 14/98, 14/99, 15/00, 15/01, 15/02, 15/03, 15/04, 15/05, 15/06, 15/07, 15/08, 15/09, 15/10, 15/11, 15/12, 15/13, 15/14, 15/15, 15/16, 15/17, 15/18, 15/19, 15/20, 15/21, 15/22, 15/23, 15/24, 15/25, 15/26, 15/27, 15/28, 15/29, 15/30, 15/31, 15/32, 15/33, 15/34, 15/35, 15/36, 15/37, 15/38, 15/39, 15/40, 15/41, 15/42, 15/43, 15/44, 15/45, 15/46, 15/47, 15/48, 15/49, 15/50, 15/51, 15/52, 15/53, 15/54, 15/55, 15/56, 15/57, 15/58, 15/59, 15/60, 15/61, 15/62, 15/63, 15/64, 15/65, 15/66, 15/67, 15/68, 15/69, 15/70, 15/71, 15/72, 15/73, 15/74, 15/75, 15/76, 15/77, 15/78, 15/79, 15/80, 15/81, 15/82, 15/83, 15/84, 15/85, 15/86, 15/87, 15/88, 15/89, 15/90, 15/91, 15/92, 15/93, 15/94, 15/95, 15/96, 15/97, 15/98, 15/99, 16/00, 16/01, 16/02, 16/03, 16/04, 16/05, 16/06, 16/07, 16/08, 16/09, 16/10, 16/11, 16/12, 16/13, 16/14, 16/15, 16/16, 16/17, 16/18, 16/19, 16/20, 16/21, 16/22, 16/23, 16/24, 16/25, 16/26, 16/27, 16/28, 16/29, 16/30, 16/31, 16/32, 16/33, 16/34, 16/35, 16/36, 16/37, 16/38, 16/39, 16/40, 16/41, 16/42, 16/43, 16/44, 16/45, 16/46, 16/47, 16/48, 16/49, 16/50, 16/51, 16/52, 16/53, 16/54, 16/55, 16/56, 16/57, 16/58, 16/59, 16/60, 16/61, 16/62, 16/63, 16/64, 16/65, 16/66, 16/67, 16/68, 16/69, 16/70, 16/71, 16/72, 16/73, 16/74, 16/75, 16/76, 16/77, 16/78, 16/79, 16/80, 16/81, 16/82, 16/83, 16/84, 16/85, 16/86, 16/87, 16/88, 16/89, 16/90, 16/91, 16/92, 16/93, 16/94, 16/95, 16/96, 16/97, 16/98, 16/99, 17/00, 17/01, 17/02, 17/03, 17/04, 17/05, 17/06, 17/07, 17/08, 17/09, 17/10, 17/11, 17/12, 17/13, 17/14, 17/15, 17/16, 17/17, 17/18, 17/19, 17/20, 17/21, 17/22, 17/23, 17/24, 17/25, 17/26, 17/27, 17/28, 17/29, 17/30, 17/31, 17/32, 17/33, 17/34, 17/35, 17/36, 17/37, 17/38, 17/39, 17/40, 17/41, 17/42, 17/43, 17/44, 17/45, 17/46, 17/47, 17/48, 17/49, 17/50, 17/51, 17/52, 17/53, 17/54, 17/55, 17/56, 17/57, 17/58, 17/59, 17/60, 17/61, 17/62, 17/63, 17/64, 17/65, 17/66, 17/67, 17/68, 17/69, 17/70, 17/71, 17/72, 17/73, 17/74, 17/75, 17/76, 17/77, 17/78, 17/79, 17/80, 17/81, 17/82, 17/83, 17/84, 17/85, 17/86, 17/87, 17/88, 17/89, 17/90, 17/91, 17/92, 17/93, 17/94, 17/95, 17/96, 17/97, 17/98, 17/99, 18/00, 18/01, 18/02, 18/03, 18/04, 18/05, 18/06, 18/07, 18/08, 18/09, 18/10, 18/11, 18/12, 18/13, 18/14, 18/15, 18/16, 18/17, 18/18, 18/19, 18/20, 18/21, 18/22, 18/23, 18/24, 18/25, 18/26, 18/27, 18/28, 18/29, 18/30, 18/31, 18/32, 18/33, 18/34, 18/35, 18/36, 18/37, 18/38, 18/39, 18/40, 18/41, 18/42, 18/43, 18/44, 18/45, 18/46, 18/47, 18/48, 18/49, 18/50, 18/51, 18/52, 18/53, 18/54, 18/55, 18/56, 18/57, 18/58, 18/59, 18/60, 18/61, 18/62, 18/63, 18/64, 18/65, 18/66, 18/67, 18/68, 18/69, 18/70, 18/71, 18/72, 18/73, 18/74, 18/75, 18/76, 18/77, 18/78, 18/79, 18/80, 18/81, 18/82, 18/83, 18/84, 18/85, 18/86, 18/87, 18/88, 18/89, 18/90, 18/91, 18/92, 18/93, 18/94, 18/95, 18/96, 18/97, 18/98, 18/99, 19/00, 19/01, 19/02, 19/03, 19/04, 19/05, 19/06, 19/07, 19/08, 19/09, 19/10, 19/11, 19/12, 19/13, 19/14, 19/15, 19/16, 19/17, 19/18, 19/19, 19/20, 19/21, 19/22, 19/23, 19/24, 19/25, 19/26, 19/27, 19/28, 19/29, 19/30, 19/31, 19/32, 19/33, 19/34, 19/35, 19/36, 19/37, 19/38, 19/39, 19/40, 19/41, 19/42, 19/43, 19/44, 19/45, 19/46, 19/47, 19/48, 19/49, 19/50, 19/51, 19/52, 19/53, 19/54, 19/55, 19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.

PCT/JP94/1185

C. (Classification): DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
A	US, A, 5,349,186 (KONOMOU ET AL.) 20 September 1994, whole document	1-44
A	US, A, 5,415,841 (DOVICH ET AL.) 16 May 1995, whole document	1-44

References cited in the description

- (58) 前記の REF.AT. BE. CH. DE.
 DK. ES. FI. FR. GB. GR. IE. IT. L
 U. MC. NL. PT. SE. CA. JP
 (72) 発明者 ソウキョウデン、ホー、エム、
 ソウリカ合資会社 00002 ソウキョウデン
 ソウ ノーケン、ホー、エム、
 (72) 発明者 ソウキョウデン、イ、エム、
 ソウリカ合資会社 02000 ソウキョウデン
 ソウ ノーケン、ホー、エム、
 (72) 発明者 ソウキョウデン、イ、エム、
 ソウリカ合資会社 03115 ソウキョウデン
 ソウ ノーケン、ホー、エム、
 (72) 発明者 ソウキョウデン、イ、エム、
 ソウリカ合資会社 03188 ソウキョウデン
 ソウ ノーケン、ホー、エム、
 (72) 発明者 ソウキョウデン、イ、エム、
 ソウリカ合資会社 03188 ソウキョウデン
 ソウ ノーケン、ホー、エム、